

- 表的药物性肝损伤 140 例诊治分析 (J). 中华肝病杂志, 2014, 22 (12): 82-85.
- (4) 中华医学会肝病学分会药物性肝病组. 药物性肝损伤诊治指南 (J). 临床肝胆病杂志, 2015, 31 (11): 1752-1769.
- (5) Allardyce DB, Cholestasis caused by lipid emulsions (J). Surg Gynecol Obstet. 2012, 154 (5): 641.
- (6) He ZF, Wu XA, Wang YP. Severe bone marrow suppression and hepatic dysfunction caused by piperacillin/tazobactam (J). Scand J Infect Dis, 2013, 45 (11): 885-887.
- (7) 于歆, 李晓冰, 等. 药物性肝损伤的机制 (J). 中国医院药学杂志, 2017, 37 (10): 895-899.
- (8) 陈成伟. 重视药物性肝损伤免疫机制的研究 (J). 肝脏, 2016, 21 (5): 397-398.

## 我院肝病中心慢性乙型肝炎用药分析

吴瑞献<sup>1</sup>, 方水凉<sup>2</sup> (1. 厦门中医院药剂科 厦门 361009; 2. 厦门大学附属第一医院药学部 厦门 361003)

**摘要:** **目的** 了解厦门中医院肝病中心慢性乙型肝炎 (CHB) 用药情况。 **方法** 随机抽取肝病中心 (I 区 II 区 III 区) 2016.01 ~ 2016.12 CHB 患者住院病例 120 例进行回顾性分析。 **结果** CHB 患者性别比例男:女 (16:9), 患者年龄段集中分布在 26 ~ 40 岁 61 例 (占 52.5%) 与 41 ~ 60 岁 37 例 (占 30.8%), 平均住院天数 16.5 天, 重复住院治疗多。抗 HBV 以 IFNa、NAs 为主, 以用药人数排序由大到小分别为 PEG-IFNa-2b、ETV、IFNa-1b、PEG-IFNa-2a、IFNa-2b、ADV、LdT、LAM。观察生化指标治疗效果评定负效应 3 例、无效 6 例、弱效应 26 例、中效应 59 例、强效应 26 例。并发症及不良反应多。 **结论** 通过综合分析得出, 部分 CHB 患者有可能需终身用药, 目前本中心的 CHB 治疗以 IFNa 与 NAs 抗 HBV 对因治疗与其他类药的对症治疗符合 CHB 治疗指南用药, 但部分治疗方案有待商讨, 理想治疗方案有待优化。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 抗 HBV 用药; 用药方案

**中图分类号:** R969.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3765 (2019) 02-01185-0269-03

慢性乙型肝炎 (Chronic hepatitis B, CHB), 在我国 HBV 感染的人口大约 9300 万, 慢性乙型肝炎约 3 千万, 其中 1.5 ~ 2.25 千万有活跃的病毒复制和肝脏炎症改变, 部分慢性肝炎可进展为肝硬化、肝衰竭或原发性肝癌, 是主要的疾病死亡原因之一。因此, 慢性乙型肝炎的治疗至关重要。而干扰素和核苷 (酸) 类似物 (NA) 是目前现有两大类抗 HBV 的有效药物。为了解两大类药及其他类药治疗 CHB 的临床应用情况。现对我中心 (I 区 II 区 III 区) 的 2016 年 1 月 ~ 2016 年 12 月一年住院病历随机抽查 120 例慢性乙型肝炎患者住院病例进行回顾性分析。

### 1 资料与方法

**1.1 病例** 随机抽取肝病中心 (I 区 II 区 III 区, 2016.01 ~ 2016.12) 慢性乙型肝炎住院患者病例 120 例 (每月 10 例)。

**1.2 方法** 通过病历检阅, 系统地做各项记录。内容有患者一般情况 (年龄、性别、体重), 用药情况 (药品名称、数量、单用、联用), 药品种类 (西药、中成药、中药) 及治疗效果评定 (根据肝功生化指标确认为 5 级: 负效应、无效、弱效应、中效应、强效应), 用药合理性评定根据 2010 (西安) 慢性乙型肝炎治疗指南。

### 2 结果

**2.1 患者一般情况** 120 例患者, 男 77 例, 女 43 例, 男女比例 16:9。年龄最大 76 岁, 最小 8 岁, 其中 8 ~ 25 岁 7 例

(5.8%); 26 ~ 40 岁 (52.5%); 41 ~ 60 岁 37 例 (30.8%); 61 ~ 76 岁 13 例 (10.8%)。体重最重 103kg, 最轻 21.5kg, 平均 56.3kg。住院天数最长 31 天, 最短 2 天, 平均 16.5 天。住院一次 36 例, 住院二次 30 例, 住院三次 28 例, 住院三次以上 26 例 (其中 5 年住院 6 次以上 5 例)。

**2.2 使用药物品种** 干扰素 4 种 6 规格, 核苷 (酸) 类似物 (NA) 5 种 11 方案, 抗炎类 7 种, 退黄类 4 种, 保护肝细胞类 3 种, 抗氧化类 2 种, 还包括中成药、中药。其中以干扰素、核苷 (酸) 类似物 (NA) 为主。

**2.3 抗乙肝病毒药使用情况** 干扰素、核苷 (酸) 类似物 (NA) 种类药物名称使用率排序表 (见表 1)。

**2.4 抗慢性乙型肝炎综合用药情况** 120 例病例中单用长效干扰素 21 例 (占 17.5%), 以聚乙二醇干扰素 a-2a (180μg) 与 a-2b (100μg) 为主; 单用普通干扰素 16 例 (占 13.3%), 以干扰素 a-1b (50μg) 及 a-2b (6Mu) 为主; 二联用药占 43 例 (占 35.8%), 以抗病毒干扰素加抗纤维化, 抗病毒 NA + 抗纤维化药为主; 三联用药 20 例 (占 16.7%), 以抗病毒 + 降酶 + 抗炎药为主; 三联以上用药 20 例占 16.7%, 以抗病毒对因治疗及退黄降酶抗炎等对症治疗为主。联合应用中成药、中药 67 例 (占 55.8%), 根据中医辨证施治。

**2.5 治疗效果评定** 慢性乙肝患者主要因肝脏炎症发作入院, 故以肝功生化 (ALT, AST, 总胆红素等) 作为评定依据 (见表 2)。

基金项目: 本研究属福建中医学院管课题 (项目编号: XB2013053)

表 1 抗乙肝病毒药应用情况

药物分类	名称	规格	用药频次	用药数量	用药人数	使用排序
IFNs	PEG-IFNa-2a	180 $\mu$ g	1 次/周	30 支	10	4
	PEG-IFNa-2b	100 $\mu$ g	1 次/周	91 支	31	1
	PEG-IFNa-2b	50 $\mu$ g	1 次/周	14 支	6	6
	IFNa-1b	50 $\mu$ g	3 次/周	174 支	18	3
	IFNa-2b	600 万 u	3 次/周	79 支	9	5
	IFNa-2b	300 万 u	3 次/周	2 支	1	10
NAs	ETV	0.5 $\mu$ g	Qd.	399	19	2
	LAM	0.1g	Qd.	42 <sup>#</sup>	2	9
	LdT	600mg	Qd.	63 <sup>#</sup>	3	8
	ADV	10mg	Qd.	105 <sup>#</sup>	5	7
	TDF	300mg	Qd.	-	-	-

注: ①所有药品均不分厂家剂型,同一品种同一规格视为一种。②1 例 LAM + ADV + IFNa-2b600 $\mu$ g,1 例 LAM + ADV。③TDF 门诊有用,病房未抽到。④PEG-IFN 为聚乙二醇干扰素注射液,IFN 为普通干扰素注射液,ETV 为恩替卡韦,LAM 为拉米夫定,LdT 为替比夫定,ADV 为阿德福韦,TDF 为替诺福韦。

表 2 治疗效果评定

效应	负效应	无效应	弱效应	中效应	强效应
例数	3	6	26	59	26

注:负效应-治疗期间肝功生化指标向坏发展;无效应-治疗期间肝功生化指标基本不变;弱效应-治疗期间肝功生化指标向好的方向发展,但效果不明显;中效应-治疗期间肝功生化指标向好的方向发展,且有一定效果;强效应-治疗期间肝功生化多项指标基本恢复正常。

在本项效果评定时,发现有部分证据提示使用抗干扰素治疗 HBVDNA $\downarrow$ HBsAg 转阴或不伴有抗-HBs 出现,HBsAg 血清学转阴率高于核苷类,但乏力与发烧副作用明显。而核苷类恩替卡韦在降 ALT 的效果略高于其他单用。拉 + 阿 + IFNa-2b 综合治疗效果明显,提示 NA + IFN 联合应用有望提高各项指标应答。

**2.6 并发症及不良反应** 在 120 例调查资料中,7 例伴丙肝,3 例伴戊肝,27 例伴高血压,10 例伴糖尿病,6 例伴高血压及糖尿病,12 例伴肌酐清除率异常。26 例乙肝纤维化 1-4 度,27 例总胆红素升高及转氨酶异常,2 例肝硬化,6 例合并三种疾病以上。发生与治疗目的无关的主要不良反应有乏力、发热、寒战、头痛、肌痛、恶心、腹痛、腹泻、眩晕、抑郁等。生化指标变化的有白细胞减少,ALT 升高,血小板减少,肌酐清除率下降,甲状腺功能减退或亢进等。

### 3 分析

**3.1 干扰素选择治疗窗使用**,符合慢性乙型肝炎防治指南。治疗前谷丙转氨酶(ALT)均 > 倍正常上限(ULN),且低于正常上限的 10 倍,血清总胆红素(TBIL)均 < IULN,排除其他原因所致肝损害及干扰素禁忌患者。

**3.2 核苷(酸)类类似物(NA)**,使用后停药反跳现象明显,有出现耐药现象,更换或加用其他 NAs,继续抗病毒治疗,符合指南长期抑制 HBV 复制,减轻肝细胞炎症和纤维化,延缓和减少肝脏失代偿。<sup>[1]</sup>

**3.3 利用强效抗炎,显著降酶,快速退黄等对症治疗**,减少诸因素对肝脏的进一步损害,便于进一步抗病毒治疗。

**3.4 核苷(酸)类似物(NA)加用干扰素有相当证据可**

循<sup>[2,3]</sup>。目前的 NAs 只作用于 HBV 复制的 3~5 环节,对病毒复制的其他环节无明显作用。而干扰素对患有代偿性肝脏疾病的 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎有效,其机理尚不完全明确,存在另一种可能对 cccDNA 有抑制或清除作用。总之,合理联用对治疗效果有利,但副作用及不良反应也增加。

**3.5 若能同时突破 HBV 复制 6 个环节,将是治愈 HBV 的福音。**困难在于选择何药配伍,是一药一药地加,还是三四种药同时上,重击突破? 治疗时机何时打开治疗窗? 从高抗体健康者寻找出路,如其血清有用吗? 免疫增强剂有用吗? 是否可以从天然药寻找出路?

**3.6 中药、中成药在慢性乙肝中的应用**,利用清热解毒、退黄类药在抗炎、降酶及退黄效果不错;利用扶正补益药可以缓解病人因炎症发作治疗期间出现的乏力等现象,同时可提高患者自身免疫力,对慢性乙肝的治疗有正效果,利用软坚散结类药可以改善肝纤维化程度,可延缓肝硬化进程。

**3.7 对免疫耐受期慢性乙肝是观察、等待、适当锻炼、作息有度**,利用提高患者自身免疫力功能,使病毒与机体处于和平状态;还是打破平衡进行抗病毒治疗,减少长期病毒浸润引起肝纤维化。近年这个争议很大<sup>[4]</sup>。

**3.8 警惕抗乙肝病毒治疗药成为第三类“鸦片”治疗药**(高血压类糖尿病类)。纵观十多年抗乙肝病毒比较有效的核苷药到目前还没有一个完全停药而不反弹的;IFNa 类,虽然目前被专家们推荐为一线用药,但治疗周期差异大,治疗人群有限,且目前也没有完全清除乙型肝炎病毒的证据显现。

**3.9 从干扰素的禁忌症、不良反应、注意事项看**,干扰素的治疗有一定的局限性。NAs 虽然相对较宽,但由于需长期应用且停药后反弹明显,部分药容易产生耐药性,相应不良反应不小。这也给综合治疗带来了一定的挑战。作为一个医药者,我们不能只让跟本专科疾病的几个指标符合治疗标准,却对其他指标视而不见。综合治疗、个体化治疗应充分衡量利弊而施治。

**3.10 某乙肝患者因外伤失血过多,输血 600CC 两个月后出现 HBeAg 血清转换**,(注:期间没有进行抗病毒治疗)。追查献血者为某感染科医院护工,属高表面抗体阳性者。提示:①

健康高滴度表面抗体阳性者血清可能有抑制或清除乙肝病毒作用。②患者自身应激反应,有可能患者得到充分外科治疗,得到充分休息及营养的均衡补充,自身体能与免疫得到加强,从而引发自身病毒清除。

**3.11** 由于核苷类与干扰素的抗乙肝病毒治疗指南都有较完整、较长的周期性治疗,而住院患者一般是出现危害机体症状或干扰素的初步择窗观察治疗,时间比较短,观察应答有局限性,故从统计学来说,数据说服力欠佳。因此门诊随访至关重要,但由于门诊就诊随机性大,本研究只对部分患者进行跟踪,数量有限,只供结果参考,不做数据分析。

#### 4 结论

**4.1** 慢性乙型肝炎患者男性明显高于女性(16:9),慢性乙型肝炎患者在26~60岁发病率最高(占52.5%+30.8%=83.3%)。有的慢性乙型肝炎患者治疗期长效果不佳(5年住院6次以上),部分慢性乙型肝炎患者可能需终身用药。

**4.2** 目前我中心在治疗慢性乙型肝炎用药主要以干扰素与NAs抗病毒对因治疗为主,以降酶、抗炎、退黄等对症治疗为

辅,以抗纤、护肝、减少或减慢肝纤维化或肝硬化为佐。整体CHB治疗用药还是合理的。

**4.3** 目前IFN与NAs在抗HBV治疗各有利弊,效果不尽理想,合理综合治疗有待商讨,部分治疗方案还不统一,有待商讨。

**4.4** 慢性乙型肝炎患者并发症多,抗慢性乙型肝炎药副作用、不良反应多且常见,慢性乙型肝炎的理想治疗方案有待优化。

#### 参考文献

- (1) 专家共识. 核苷和核苷酸类似物治疗慢性乙型肝炎的长期性[J]. 肝脏,2014,19(11):811-815.
- (2) 俞皓珩,陈祖涛,吴建成,等. HBeAg水平对恩替卡韦经治疗序贯联合聚乙二醇干扰素a-2a治疗慢性肝炎疗效的预测[J]. 肝脏,2015,20(02):114-117.
- (3) 余佳平. 干扰素联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 肝脏,2014,19(10):799-800.
- (4) 武琼,刘娜,徐光华. 慢性乙型肝炎免疫耐受期的新认识[J]. 肝脏,2014,19(02):154-156.

## 维生素K<sub>1</sub>注射液给药途径的分析与思考

涂彩霞,任丹阳,李云巍,沈建玲,李惠英\* (昆明医科大学附属儿童医院 昆明 650228)

**摘要:**很多文献对使用维生素K<sub>1</sub>注射液后发生不良反应病例进行分析,认为不合理的给药途径是导致维生素K<sub>1</sub>注射液发生不良反应的一个重要因素。而笔者认为仅从用药后发生不良反应的人群作为研究对象,并不能充分说明各给药途径与发生不良反应间的关系。因此,本文从给药途径与发生不良反应的危害性、不良反应病例中给药途径现状、临床实际给药途径情况三个方面做简要概述,为维生素K<sub>1</sub>注射液临床使用提供参考,并建议对其适宜的给药途径进行进一步研究。

**关键词:** 维生素K<sub>1</sub>注射液; 给药途径; 不良反应

**中图分类号:** R969.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3765(2019)02-12187-0271-02

维生素K<sub>1</sub>注射液在临床上主要用于维生素K缺乏引起的出血。近年来,使用维生素K<sub>1</sub>注射液出现的严重不良反应与日俱增,引起医学界的关注。很多学者对维生素K<sub>1</sub>注射液所致不良反应相关原因进行分析,包括适应症、给药剂量、给药途径、给药速度、辅料成分、配伍用药等<sup>[1-5]</sup>。大多认为不合理的给药途径是一个十分重要的因素,但此结论是通过使用维生素K<sub>1</sub>注射液后发生不良反应病例中各给药途径进行分析所得,笔者认为仅从用药后发生不良反应群体中各给药途径所占比例情况,就认为某给药途径不合理还不够严谨。因此,本文将从以下三个方面对维生素K<sub>1</sub>注射液给药途径的研究现状进行概述,以期临床使用提供参考。

#### 1 给药途径与发生不良反应的危害性

肌内注射维生素K<sub>1</sub>可引起包括湿疹型和硬斑病样局部皮肤反应<sup>[6]</sup>,也可致过敏性皮炎,发生部位多在注射局部,也可能波及局部肢体或出现全身荨麻疹的表现,大部分病

人恢复很慢<sup>[7]</sup>。由于损伤发生在局部,且发生和发展较静脉注射缓慢,因而临床发现的几率相对较低<sup>[5]</sup>。

静脉注射速度过快可引起严重过敏反应甚至过敏性休克<sup>[8]</sup>。说明书中也明确指出用于重症患者静脉注射时给药速度不应超过1mg·min<sup>-1</sup>,静注过快,超过5mg·min<sup>-1</sup>,可引起面部潮红、出汗、支气管痉挛、心动过速、低血压等,甚至可能致死。

静脉滴注可出现胸闷、憋喘、气促、面色苍白、口唇发绀等过敏样反应及过敏性休克<sup>[9,10]</sup>。

尽管说明中强烈推荐皮下注射,但最近更新的英国血液学标准委员会指南和美国胸科医师学会指南认为皮下注射和肌内注射给药由于不可预测和不规则吸收,有效性可能较差,因此不建议采用<sup>[11]</sup>。

综上所述,维生素K<sub>1</sub>注射液不良反应在各给药途径均可能发生,且无论哪类不良反应均有可能发展为严重性不良反应,用药时均需小心谨慎。

#### 2 不良反应病例中给药途径现状

通讯作者: 李惠英。